

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.09.032

幽门螺杆菌感染与胆囊结石相关性的研究进展

蔡梦阳^{1,2}, 蔡雅倩³综述, 王娴默^{1△}审校

1. 长江大学附属第一医院医学检验科, 湖北荆州 434000; 2. 长江大学附属仙桃市第一人民医院医学检验科, 湖北仙桃 433000; 3. 长江大学附属仙桃市第一人民医院放射影像科, 湖北仙桃 433000

摘要: 胆囊结石是胆道系统的常见疾病, 其结石的形成涉及多因素, 有研究发现胆囊结石的发生发展与幽门螺杆菌感染有关, 因此根除幽门螺杆菌对预防胆囊结石很有必要, 但二者之间的联系有待进一步研究。笔者从检验的角度, 综述了国内外关于幽门螺杆菌感染与胆囊结石之间关系的研究进展, 包括胆囊结石和幽门螺杆菌的检测方法、幽门螺杆菌感染与胆囊结石的关系及幽门螺杆菌感染致胆囊结石的机制等, 以期临床胆囊结石的治疗提供依据, 助力缓解患者症状、提高生活质量。但该研究缺少对幽门螺杆菌根除者的胆囊结石发病率和复发率的研究, 而且目前尚不清楚根除胃内幽门螺杆菌的现有方案是否足以清除胆道内的幽门螺杆菌, 这将成为笔者今后研究的重点。

关键词: 幽门螺杆菌; 检测; 胆囊结石; 治疗方案**中图法分类号:** R575**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2024)09-1336-05Research progress on the correlation between *Helicobacter pylori* infection and gallbladder stoneCAI Mengyang^{1,2}, CAI Yaqian³, WANG Xianmo^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xiantao First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Xiantao, Hubei 433000, China; 3. Department of Radiology, Xiantao First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Xiantao, Hubei 433000, China

Abstract: Gallbladder stones are common diseases of the biliary system, and their formation involves many factors. Some studies have found that the occurrence and development of gallbladder stones are related to *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, so it is necessary to eradicate the *H. pylori* for the prevention of gallbladder stones, but the association of *H. pylori* and gallbladder stones needs to be further studied. From the perspective of testing, the authors reviewed the research progress at home and abroad on the relationship between *H. pylori* infection and gallbladder stones, including the detection methods of gallbladder stones and *H. pylori*, the relationship between *H. pylori* infection and gallbladder stones, and the mechanism of *H. pylori* infection leading to gallbladder stones, in order to provide a basis for the clinical treatment of gallbladder stones, with helping to alleviate the symptoms of the patients and improve the quality of life. However, this study lacks research on the prevalence and recurrence of gallbladder stones in *H. pylori* eradicators, and it is not clear whether the existing regimen for eradicating *H. pylori* from the stomach is sufficient to remove *H. pylori* from the biliary tract or not, which will be the focus of the author's future research.

Key words: *Helicobacter pylori*; detection; gallbladder stone; treatment plan

胆囊结石是胆道系统常见疾病, 我国胆囊结石的发病率为 3.00%~10.00%^[1]。该病早期并无明显症状, 多在体检时发现, 40.00% 的无症状患者在 40 岁后会出现相应症状或相关并发症(急性胆管炎、胆源性胰腺炎、急性化脓性胆道梗阻等), 胆囊结石是造成非肿瘤死亡的高危因素。目前, 胆囊切除术是治愈胆囊结石的唯一手段, 而对于无症状的胆囊结石患者, 早期诊断及治疗, 对防治胆囊结石并发症具有重大意义。幽门螺杆菌(*Hp*)作为一种常见致病菌, 一般定植于胃黏膜表面上皮和胃黏液底层, *Hp* 感染是胃-十二指肠疾病、远端癌和胃淋巴瘤的主要原因。有研究

表明, 对出现非典型胆结石症状患者进行 *Hp* 检测及根除治疗, 能减少不必要的手术干预, 优化患者预后, 并能在手术前准确告知患者症状缓解的可能性^[2]。随着胆囊黏膜、结石及胆汁中检测到 *Hp* 相关研究的增多, *Hp* 感染与胆囊结石的关系受到重视, 成为近年的研究热点。故笔者就 *Hp* 感染与胆囊结石关系的可能机制进行综述。

1 胆囊结石的检查方法

《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018 年)》^[3]中指出, 常规腹部超声检查、X 线计算机断层摄影(CT)、磁共振成像(MRI)、X 线检查和肝胆

管胆囊收缩素刺激闪烁显像(CCK-HIDA)均可进行胆囊结石的诊断。其中常规腹部超声检查因经济、无创伤、可反复扫描被作为诊断胆囊结石的首选检查方法,但其对微小胆囊结石的检出率较低,且肠内气体、腹部脂肪、瘢痕等均可影响超声成像质量,易发生漏诊;CT 检查费用高,与腹部超声相比,在诊断胆囊结石方面不具优势,但其能较好地显示胆囊壁增厚情况,多用于胆囊癌的鉴别诊断。MRI 检查可发现腹部超声检查和 CT 检查不易检出的胆囊和胆总管微小结石^[3],有助于肝内外胆管结石的诊断,对确定手术方案具有重要意义,但费用昂贵。普通腹部 X 摄线检查因诊断率低,只能发现含钙较多的结石影,已较少使用。CCK-HIDA 作为评估胆囊排空的首选影像学检查,可鉴别胆囊是否具有收缩功能,从而决定治疗方案,但该检查方案尚未在我国开展,缺乏相关研究数据。

2 Hp 的检测方法学

Hp 的检测方式多样,根据是否需内镜辅助分为侵入性试验和非侵入性试验。侵入性试验包括快速尿素酶试验、胃黏膜组织学检查、Hp 体外培养、聚合酶链反应(PCR)等,其中胃黏膜组织学检查是判断 Hp 感染的金标准;快速尿素酶试验简便、价格低廉,被推荐为有内镜检查指征且无活检禁忌证患者 Hp 感染的一线诊断方法,但具有一定的假阴性;Hp 的体外培养要求高,难度大,多用于科研和二线治疗失败后的药敏试验。

非侵入性试验包括尿素呼气试验(UBT)、粪便抗原试验(SAT)和血清学抗体检测,是目前临床上较为常用的检测方法;UBT 包括¹³C-UBT 和¹⁴C-UBT,二者均具有较高的灵敏度和特异度,且操作简单,不受 Hp 感染在胃内斑片状分布的影响,能全面反映 Hp 感染状态^[4]。SAT 需收集患者粪便,在成年患者中接受度不高,而在 UBT 在配合度较差的儿童和需避免辐射的妊娠期妇女中具有一定的优势。血清学抗体检测主要包括 Hp 免疫球蛋白 G(IgG)抗体、Hp 尿素酶抗体、Hp 毒力因子抗体[细胞毒素相关基因 A 蛋白(CagA)抗体和空泡细胞毒素蛋白(VacA)抗体],Hp IgG 抗体检测广泛应用于流行病学筛查,也可用于 Hp 的首次诊断,是唯一不受 PPI 等药物和近期消

化道出血、胃黏膜严重萎缩等病变影响的检测方法^[5];尿素酶是 Hp 感染后的代谢产物;CagA 和 VacA 是机体感染 Hp 后产生的 2 种主要毒力因子,根据是否表达 CagA 和 VacA 将 Hp 分为 I 型 Hp 毒株[CagA 抗体和(或)VacA 抗体阳性]和 II 型 Hp 毒株(CagA 抗体和 VacA 抗体为阴性)。除了以上传统检测方式,分子生物学新技术如环介导等温扩增技术、二代测序、基因芯片技术等 在药物敏感性预测上均具有较高的价值,为精准医疗提供了新思路。

3 Hp 感染与胆囊结石的关系

3.1 Hp 与胆囊结石相关的流行病学调查 ZHANG^[6]在一项纳入 10 016 例接受体格检查、空腹¹³C 尿素呼气试验和腹部超声检查的受试者的横断面研究中发现, Hp 阳性(无根除治疗史)受试者的胆囊结石发病率为 9.47%,根除 Hp 受试者的发病率为 9.02%,而 Hp 阴性受试者的患病率为 8.46%,并且 Hp 阳性与胆囊结石呈显著的正相关($P<0.05$); CEN 等^[7]在一项关于成人 Hp 阳性与胆囊结石潜在双向关联的队列研究中,列队 1 纳入了 1 011 例胆囊结石或进行胆囊切除术但无 Hp 阳性的研究对象,在观察期结束后有 134 例研究对象 Hp 阳性;列队 2 纳入了 1 192 例 Hp 阳性但无胆囊结石或未进行胆囊切除术的研究对象,观察期结束后 60 例研究对象出现胆囊结石或行胆囊切除术;在对性别、年龄和体质量指数进行倾向评分匹配校正后,发现 Hp 阳性与胆囊结石存在相互促进的关系。有 2 项 Meta 分析显示,慢性胆囊炎或胆囊石症患者的 Hp 阳性率是无慢性胆囊炎或胆囊结石患者的 3 倍^[8-9],进一步说明 Hp 阳性与胆囊结石存在潜在的正相关,见表 1。然而 ZHANG 等^[10]的研究却得出了相反的结论,在一项纳入 27 881 例健康人群的分组研究中发现,胆囊结石组 Hp 阳性率为 42.5%,无胆囊结石组 Hp 阳性率为 45.5%,二者 Hp 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明 Hp 阳性对胆囊结石的发生无促进作用。上述研究证明 Hp 在胆囊结石的发生及发展中起了重要的作用,为笔者进一步探讨 Hp 感染与胆囊结石的关系提供了重要的启示,但以上研究均未阐明 Hp 感染与胆囊结石形成的机制,因而为笔者下一阶段研究提供了方向。

表 1 Hp 阳性与胆囊结石相关的流行病学调查数据

作者	年份(年)	纳入研究数(项)	研究对象数量(<i>n</i>)	Hp 阳性结石组(<i>n</i>)	Hp 阴性结石组(<i>n</i>)	OR(95%CI)
ZHANG ^[6]	2015	—	10 016	323	559	1.454(1.381~1.527)
CEN 等 ^[9]	2018	18	1 544	1 061	483	3.022(1.897~4.815)
WANG 等 ^[8]	2021	20	1 735	1 197	538	3.050(1.810~5.140)
CEN 等 ^[7]	2023	—	1 192	60	—	1.740(1.010~2.980)

注:—表示无数据。

3.2 Hp 检测方法对 Hp 与胆囊结石关系的影响 Hp 的检测方法具有多样性,大部分检测是基于

UBT 或血清学抗体的检测,而胆道中的 Hp 检测尚无统一标准,不同 Hp 检测方法的检测结果也不同,从

而影响结论的一致性。已有多项研究表明,胆道系统中 Hp 感染与 Hp 检测方法学密切相关,从而影响 Hp 与胆囊结石的相关性。GURAYA 等^[11]研究报道,在 95 例需进行胆囊切除术的胆囊石症患者中,Hp 血清学 IgG 抗体检测阳性率为 79.0%,IgG 抗体阳性患者中粪便 SAT 和胆汁 SAT 阳性率分别为 28.0%和 34.7%;采用 PCR 技术即特异性引物脲酶 A 基因(引物序列分别为 5'-GCCAATGGTAAATTAGTT-3'和 5'-CTCCTTAATTGTTTTTAC-3',扩增产物大小为 411 bp)对粪便胆汁 SAT 阳性患者胆囊组织进行基因扩增,阳性率为 62.0%;提示 IgG 抗体测定、粪便 SAT、胆汁 SAT 和 PCR 4 种检测方法的 Hp 阳性率具有极大的相关性,但胆汁革兰染色法和培养法均未检出 Hp,可能是由于 Hp 的微嗜气性、接触空气即死亡,分离操作难度大所致。ATTAALLAH 等^[12]分别采用快速脲酶试验、吉姆萨染色法(Giemsa)和免疫组

织化学染色(IHC)对 94 例因胆囊疾病进行胆囊切除术患者的胆囊组织黏膜进行 Hp 检测,其中 35 例患者(37.2%)胆囊黏膜在上述 1 种或 1 种以上检测方法中的 Hp 阳性,胆囊黏膜和胃黏膜快速脲酶试验阳性患者数量分别是 21 例(22.3%)和 47 例(50.0%),胃与胆囊的 Hp 阳性率具有显著的相关性。HELALY 等^[13]对 30 例接受腹腔镜胆囊切除术的慢性结石性胆囊炎患者采用 IHC 方法检测胆囊标本中的 Hp。胆囊颈部和全身活检阳性率分别为 73.3%和 66.7%,且胃与胆囊的 Hp 阳性率具有相关性。邵妙伟^[14]在 140 例胆囊疾病患者中,采用一步法荧光定量 PCR 和免疫印迹法分别检测胆囊黏膜和胆汁中的 CagA、VacA、urease 的信使 RNA(mRNA)水平和蛋白水平,阳性率均为 42.1%。表明这 2 种检测方法的 Hp 阳性率具有相关性。见表 2。

表 2 不同检测方法的 Hp 阳性率情况

作者	年份(年)	n	标本来源	检测方法	阳性率(%)
GURAYA 等 ^[11]	2015	95	血清	IgG 抗体	79.0%
			粪便	SAT	28.0%
			胆汁	SAT	34.7%
			胆囊组织	PCR	62.0%
ATTAALLAH 等 ^[12]	2013	94	胆囊组织	快速脲酶试验	22.3%
			胆囊组织	Giemsa	27.0%
			胆囊组织	IHC	18.0%
			胃黏膜	快速脲酶试验	50.0%
HELALY 等 ^[13]	2014	30	胆囊颈部	IHC	73.3%
			胆囊全身	IHC	66.7%
邵妙伟 ^[14]	2014	140	胆囊黏膜	一步法荧光定量 PCR	42.1%
			胆汁	免疫印迹法	42.1%

4 Hp 感染致胆囊结石的机制

Hp 常规定植于胃黏膜,其进入胆道系统常见的途径有 2 种,一种是通过 Oddi 括约肌的反流机制;二是经门静脉通过血液循环的方式进入肝脏,由肝脏排入胆汁中^[15]。而 Hp 感染与胆囊结石的发生机制则可能涉及胆固醇过饱和、胆汁成分(胆固醇、磷脂、胆盐)失调、促成石因子和抗成石因子作用失衡及胆囊功能异常等诸多方式。现对上述机制进行逐一阐述。

4.1 Hp 促使胆汁胆固醇过饱和 胆汁由胆盐、胆固醇、胆色素、磷脂、脂肪酸、胆汁酸和无机盐等组成,其中胆盐和磷脂以一定比例形成胶团溶解胆固醇,当胆盐磷脂比例失调时,未溶解的胆固醇增多,胆固醇出现过饱和,则加速结石的形成。而对于感染 Hp 的人群,一方面 Hp 会产生高于其他细菌的磷脂酶 A2 (PLA2),PLA2 能水解胆汁中的磷脂使胆汁中的胆盐磷脂比例失调,促进胆固醇过饱和,而胆汁中 PLA2 的增多,可能通过 Hp 逆行进入胆道产生炎症介质,

引起胆汁中 PLA2 释放量增加,也可能是 Hp 产生的 PLA2 通过 Oddi 氏括约肌逆流进入胆道系统;另一方面,Hp 刺激机体产生 β-葡萄糖醛酸酶,后者可将卵磷脂、结合胆汁酸降解为脂肪酸和游离脂肪酸,消耗胆汁的胆盐和卵磷脂,导致胆固醇晶体的析出。PLA2 和 β-葡萄糖醛酸酶在胆结石形成中起到了较为重要的作用,而 Hp 则会通过直接或间接的方式明显增加胆汁中 PLA2 和 β-葡萄糖醛酸酶水平;另外,Hp 通过其产生脲酶的能力增加胆红素钙的沉淀,增加钙沉淀的 pH 值,并诱导酶解胆汁。笔者由此推测 Hp 会通过胆汁中胆固醇饱和,进而诱发胆囊结石的形成。

4.2 Hp 促进结石成核 Hp 在以下几个方向促进胆结石成核,首先,Hp 定植于胆囊黏膜,一方面产生高活性的 PLA2 使前列腺素 E₂ 合成增加,后者刺激胆囊炎症反应,诱导胆囊黏膜分泌糖蛋白,糖蛋白作为有效的促成核因子,相互聚集形成胶样或网状结构成核^[16-17];另一方面 Hp 会刺激机体免疫应答,产生一

系列相关抗体如 CagA 和 VacA,其中 CagA 是 Hp CagA 基因编码的产物,在 Hp 感染引起炎症反应过程中发挥效应蛋白的作用,它还可调控多种信号通路,诱导细胞过度增殖、凋亡抑制、迁徙能力增强等异常生物学行为,甚至促进细胞癌变^[18-19];而 VacA 可阻断巨噬细胞的吞噬小体成熟,抑制 T 细胞的抗原呈递过程,阻断 T 细胞的增殖,干扰机体的保护免疫,诱导局部免疫抑制,使 Hp 在体内形成慢性持续感染,导致炎症和细胞损伤^[20],二者作为重要的成核因子与其他成核因子共同导致促、抗成核因子失衡,并形成一个色素核心,吸附沉积的钙盐和胆固醇成核。其次,Hp 产生的 PLA2 能水解胆汁中卵磷脂形成溶血卵磷脂及脂肪酸,使胆汁中游离脂肪酸增加,游离脂肪酸作为非蛋白成核因子,也能缩短成核时间;而 Hp 感染刺激机体产生的 β -葡萄糖醛酸酶能够水解直接胆红素变成间接胆红素,与钙等金属离子结合更是促进胆结石成核的一种常见因素^[21]。此外,Hp 感染会影响胆囊壁的分泌,导致胆汁的生物学沉淀,加之细菌产生多糖-蛋白质复合物和其他基质,从而具有黏结性能,引起色素或胆固醇的聚集成核,促进结石形成。最后,Hp 过度增殖后聚集成团成为致石核心亦可导致结石的形成。

4.3 Hp 导致胆囊功能障碍 胆囊不仅储存和排泄胆汁,还具有吸收和分泌功能。当胆囊吸收和分泌改变以及胆囊收缩功能障碍时,患者会出现餐后胆囊排空障碍,胆汁在胆囊中的停留时间延长,胆汁中的胆固醇过饱和,析出结晶成核增加,以及聚合、增长成为肉眼可见结石的时间缩短,进而导致胆囊结石的形成。徐旭东等^[22]研究指出,Hp 的相关代谢产物(如 VacA、CagA 等)可能破坏胆管黏膜,引起胆管上皮细胞空泡变性、慢性增生、胆管狭窄,同时产生活性氧和活性氮,影响胆囊的吸收和排泄,而使胆汁在胆囊内淤滞,促进结石形成。胆囊收缩素(CCK)是一种十二指肠及空肠黏膜细胞释放的神经肠肽类激素,CCK 通过与 CCKA 受体(CCKAR)结合,收缩胆囊平滑肌和排空胆汁。有研究表明,Hp 感染可能使机体胆囊 CCK-AR 活性降低^[23],CCK-AR 基因多态性位点 rs1800857 的 A1/A 基因型增加也会导致 CCK-AR 的 mRNA 的表达下调^[24],从而降低 CCK-AR 的敏感度;在进食高脂肪餐后胆囊收缩性减弱,出现排空障碍,进而空腹胆囊容积增大,胆汁淤积,利于成石。同时胆囊、胆管损伤后又利于其他细菌的侵袭,增加成石风险。Hp 感染会从多个方向导致胆囊收缩功能发生异常,导致胆囊内结石形成概率增加,虽然以上研究从分子及基因水平对胆囊结石的形成机制作出了阐释,但是基因与分子机制之间的关系尚不明确,笔者可以推断他们之间具有一定的联系性,但是具体的联系方式仍有待进一步的研究。

5 小 结

胆囊结石是胆囊癌的高危因素,也是肝胆外科最为常见的疾病,最好的治疗方式便是手术治疗,但手

术会给患者带来极大的经济负担和生理及心理压力,故胆囊结石的早期诊断便显得尤为重要,而对胆囊结石的成因进行探讨也将有助于预防和治疗胆结石。目前,多项研究表明 Hp 与胆结石的发生密切相关^[6-14],进一步探讨 Hp 与胆结石的发生具有一定的价值。Hp 可能从多方面参与胆囊结石的形成及发生发展,但是相关机制尚有待进一步的研究证实。本研究也为笔者未来对 Hp 与胆囊结石之间的关系研究提供了新方向,比如可尝试对 Hp 阳性、Hp 阴性和 Hp 根除患者进行长期随访研究或开展前瞻性研究,探讨根除 Hp 对胆结石患病率和复发的影响。鉴于 Hp 阳性和胆囊结石都是常见疾病,根除 Hp 对预防胆囊结石是很有必要,这也为密切接触者的预防性治疗和 Hp 阳性患者的常规筛查提供信息;此外,目前尚不清楚清除胃内 Hp 的现有方案是否足以清除胆道内的 Hp。随着对 Hp 感染的抗菌药物耐药性的增加,应该建立从胆囊中根除 Hp 的最佳治疗方案,以防降低根除治疗的疗效。

综上所述,通过 Hp 阳性筛查和根治治疗也能减少胆囊结石的发生或抑制胆囊结石的进展;对于非典型症状或消化不良的胆囊结石患者,若 Hp 根除后症状得到缓解,能避免不必要的手术干预;对于有症状的胆囊结石和胆囊切除术后疼痛未缓解的患者,可以尝试筛查是否感染 Hp,必要时进行 Hp 根除治疗,从而缓解患者症状,提高生活质量。

参考文献

- [1] ZHANG Y,SUN L,WANG X,et al. The association between hypertension and the risk of gallstone disease: a cross-sectional study[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22 (1):138.
- [2] KAPADIA S,KAJI A H,HARI D M,et al. Helicobacter pylori and gallstone disease:incidence and outcomes in a Los Angeles county population[J]. J Gastrointest Surg, 2021,25(4):887-889.
- [3] 何相宜,施健,中华消化杂志编辑委员会,等. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018 年)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(6):1231-1236.
- [4] 周众,冯雪,杨雷,等. 免疫组织化学及 14C 尿素呼气试验法联合检测新疆地区幽门螺杆菌感染情况及相关因素分析[J]. 中华病理学杂志,2022,51(7):656-658.
- [5] BORDIN D S,VOYNOVAN I N,ANDREEV D N,et al. Current Helicobacter pylori diagnostics[J]. Diagnostics (Basel),2021,11(8):1458.
- [6] ZHANG F. Helicobacter pylori infection is associated with gallstones:epidemiological survey in China[J]. W J Gastroenterol,2015,21(29):8912.
- [7] CEN L,WU J,ZHU S,et al. The potential bidirectional association between Helicobacter pylori infection and gallstone disease in adults: a two-cohort study[J]. Eur J Clin Invest,2023,53(2):e13879.
- [8] WANG L,CHEN J,JIANG W,et al. The relationship between Helicobacter pylori infection of the gallbladder and

chronic cholecystitis and cholelithiasis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2021,2021;8886085.

[9] CEN L,PAN J,ZHOU B,et al. Helicobacter pylori infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis; a systematic review and Meta-analysis [J]. Helicobacter,2018,23(1):1-10.

[10] ZHANG J S,ZHANG Y,CHEN Y H,et al. Helicobacter pylori is not a contributing factor in gallbladder polyps or gallstones;a case-control matching study of Chinese individuals[J]. J Int Med Res,2020,48(10):1220758772.

[11] GURAYA S Y,AHMAD A A,EL-AGEERY S M,et al. The correlation of Helicobacter pylori with the development of cholelithiasis and cholecystitis; the results of a prospective clinical study in Saudi Arabia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2015,19(20):3873-3880.

[12] ATTAALLAH W,YENER N,UGURLU M U, et al. Gallstones and concomitant gastric Helicobacter pylori Infection[J]. Gastroenterol Res Pract,2013,2013:1-4.

[13] HELALY G F,EL-GHAZZAWI E F,KAZEIW A H, et al. Detection of Helicobacter pylori infection in Egyptian patients with chronic calcular cholecystitis[J]. Br J Biomed Sci,2014,71(1):13-18.

[14] 邵妙伟. 幽门螺杆菌相关基因在胆囊癌和胆囊炎胆汁中与胆囊黏膜中表达的差异[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(8):1151-1152.

[15] MAKKAR R,BUTT J,HUANG W Y,et al. Seropositivity for Helicobacter pylori and hepatobiliary cancers in the PLCO study[J]. Br J Cancer,2020,123(6):909-911.

[16] SALAMA R I,EMARA M H,MOSTAFA H M,et al. Helicobacter pylori infection and risk of salmonella infection[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(6):e14335.

[17] JEHANNE Q,BÉNÉJAT L,MÉGRAUD F,et al. Evaluation of the Allplex™ H pylori and ClariR PCR assay for Helicobacter pylori detection on gastric biopsies[J]. Helicobacter,2020,25(4):e12702.

[18] TOKUYAMA M,DHINGRA S,POLYDORIDES A D. Clinicopathologic features and diagnostic implications of pyloric gland metaplasia in intestinal specimens[J]. Am J Surg Pathol,2021,45(3):365-373.

[19] FREE J,WANG F,WILLIAMS N,et al. Gallbladder mucosal lesions associated with high biliary amylase irrespective of pancreaticobiliary maljunction [J]. ANZ J Surg,2018,88(6):E517-E521.

[20] 张富花. 武威队列幽门螺杆菌感染流行病学研究[D]. 兰州:兰州大学,2020.

[21] AKBULUT S,SAHIN T T. Comment on gallbladder polyps:correlation of size and clinicopathologic characteristics based on updated definitions[J]. Int J Surg Case Rep,2021,83:105947.

[22] 徐旭东,刘志苏,孙权,等. 幽门螺杆菌与肝内胆管结石[J]. 国际外科学杂志,2015,42(11):785-788.

[23] 熊茂程,雷艳梅,李良敏,等. 结石性胆囊炎患者胆囊黏膜组织 Hp DNA 及 CagA 和 CCK-AR 表达研究[J]. 实用肝脏病杂志,2021,24(6):923-926.

[24] 马强,薛荣泉,夏医君,等. 胆囊胆固醇结石与易感基因多态性的研究进展[J]. 国际遗传学杂志,2022,45(4):303-309.

(收稿日期:2023-09-21 修回日期:2023-12-08)

(上接第 1335 页)

[32] LIU S Y,YUAN D,SUN R J,et al. Significant reductions in apoptosis-related proteins (HSPA6, HSPA8, ITGB3, YWHAH, and PRDX6) are involved in immune thrombocytopenia[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(4): 905-914.

[33] GOELZ N,EEKELS J,PANTIC M,et al. Platelets express adaptor proteins of the extrinsic apoptosis pathway and can activate caspase-8[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e244848.

[34] XU D,XIE L,ZHANG Z,et al. Preliminary study on apoptotic proteins in platelet from adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Acta Haematol,2022,145(3):318-325.

[35] LEI H,MA Y,TAN J,et al. Helicobacter pylori regulates the apoptosis of human megakaryocyte cells via NF-kappaB/IL-17 signaling[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 2065-2074.

[36] JAFARZADEH A,MARZBAN H,NEMATI M, et al. Dysregulated expression of miRNAs in immune thrombocytopenia[J]. Epigenomics,2021,13(16):1315-1325.

[37] NAGUIB M,EL S S,RASHED L,et al. Long non-coding RNA maternally expressed gene 3, miR-125a-5p, CX-CL13, and NF-kB in patients with immune thrombocyto-

penia[J]. Genes Immun,2023,24(2):108-115.

[38] ABDEL G M,ELSHORA O A,ALLAM A A,et al. Autoimmune regulator gene polymorphisms and the risk of primary immune thrombocytopenic purpura: a case-control study[J]. Int J Mol Sci,2023,24(5):5007.

[39] ARROYO D S,GAVIGLIO E A,PERALTA R J,et al. Autophagy in inflammation, infection, neurodegeneration and cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 18(1): 55-65.

[40] 王琦,李阳,丰涛,等. 儿童免疫性血小板减少症中自噬上调抑制前血小板形成[J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(5):1577-1581.

[41] SUN R J,YIN D M,YUAN D, et al. Quantitative LC-MS/MS uncovers the regulatory role of autophagy in immune thrombocytopenia[J]. Cancer Cell Int,2021,21(1): 548.

[42] KAMAL A M,NABIH N A,RAKHA N M,et al. Up-regulation of necroptosis markers RIPK3/MLKL and their crosstalk with autophagy-related protein Beclin-1 in primary immune thrombocytopenia[J]. Clin Exp Med, 2023,23(2):447-456.

(收稿日期:2023-12-28 修回日期:2024-01-20)